

# BIOSENSOR

**Publication number:** JP8193946 (A)

**Publication date:** 1996-07-30

**Inventor(s):** OSADA TAIJI; UCHIYAMA KENICHI

**Applicant(s):** TOTO LTD

**Classification:**

- **international:** G01N21/27; G01N21/25; (IPC1-7): G01N21/27

- **European:**

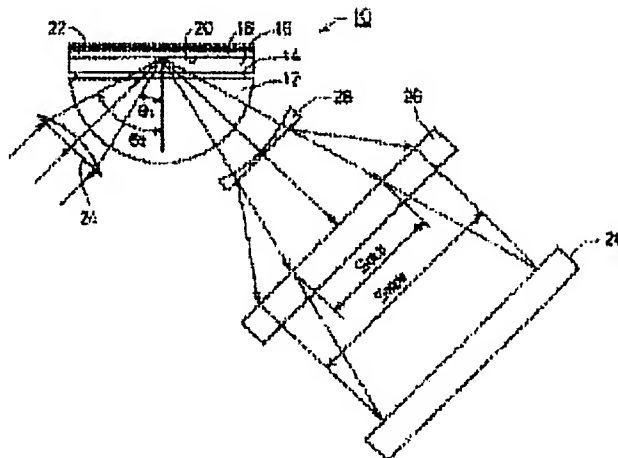
**Application number:** JP19950021332 19950113

**Priority number(s):** JP19950021332 19950113

## Abstract of JP 8193946 (A)

**PURPOSE:** To reduce the size of a biosensor while enhancing the sensitivity of measurement.

**CONSTITUTION:** The biosensor 10 comprises a prism 12 having upper surface mounted with a sample plate 16 through a matching oil 14. Upper surface of the sample plate 16 is deposited with Au thin film 18 to provide a light reflection surface 20 and an evanescent wave coupling is formed. The biosensor 10 condenses the light emitted from a light source, e.g. an LED, through a condenser lens 24 and irradiates the light reflection surface 20 with a light condensed linearly. A CCD image pickup element 26 is disposed through a concave lens 28 on the side where the total reflection light from the light reflection surface 20 leaves the prism 12. Since the advancing path of light is altered by the concave lens 28, the reflection light is introduced to the CCD image pickup element 26 over a wide range.



Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-193946

(43)公開日 平成8年(1996)7月30日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

G 0 1 N 21/27

識別記号

庁内整理番号

C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平7-21332

(22)出願日 平成7年(1995)1月13日

(71)出願人 000010087

東陶機器株式会社

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号

(72)発明者 長田 泰二

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内

(72)発明者 内山 兼一

福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東陶機器株式会社内

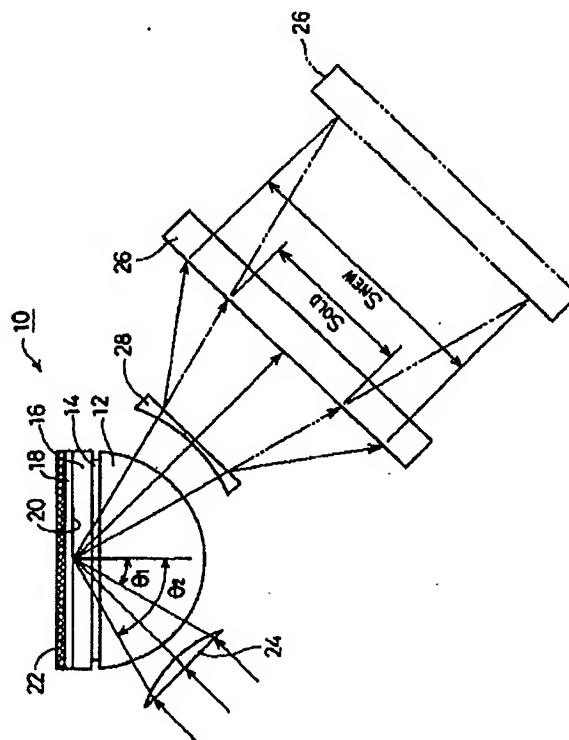
(74)代理人 弁理士 五十嵐 孝雄 (外1名)

(54)【発明の名称】 バイオセンサ

(57)【要約】

【目的】 バイオセンサの小型化と測定感度の向上との両立を図る。

【構成】 バイオセンサ10は、プリズム12を備え、このプリズム12の上面には、マッティングオイル14を介在させてサンプルプレート16が載置されている。サンプルプレート16の上表面は、蒸着されたAu薄膜18により光反射面20とされ、エバネッセント波結合が形成される。そして、バイオセンサ10は、LED等の光源から照射された光を集光レンズ24により集光し、その光を光反射面20にライン状に集光して照射する。光反射面20で全反射した反射光がプリズム12から出射する側には、凹レンズ28を介在させてCCD撮像素子26を備える。よって、CCD撮像素子26には、凹レンズ28による光の進行経路の変更により、広い範囲で反射光が導かれる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いて、前記金属薄膜に接触した被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサであって、前記光学系は、光源からの光を前記光透過媒体を透過させて前記光反射面に集光して照射する光照射手段と、前記光反射面で反射し前記光透過媒体から外部に出射する反射光を受光し、該反射光の光量を検出する受光手段と、該受光手段と前記光透過媒体との間に介在し、前記光透過媒体から外部に出射する反射光の進行経路を前記受光手段の受光領域が拡張する側に変更し、前記受光手段に該反射光を導く反射光導光手段とを備えることを特徴とするバイオセンサ。

【請求項 2】 請求項 1 記載のバイオセンサであって、前記反射光導光手段は、凹レンズを有するバイオセンサ。

【請求項 3】 請求項 1 記載のバイオセンサであって、前記反射光導光手段は、反射鏡を有するバイオセンサ。

【請求項 4】 請求項 3 記載のバイオセンサであって、前記反射鏡は、凸面鏡であるバイオセンサ。

【請求項 5】 請求項 3 記載のバイオセンサであって、前記反射鏡は、凹面鏡であるバイオセンサ。

【請求項 6】 請求項 1 記載のバイオセンサであって、前記反射光導光手段は、凸レンズを有し、該凸レンズは、前記受光手段よりレンズ側に焦点を結び、前記受光手段に拡大した像を結像するよう配置されているバイオセンサ。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、光学系を用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサに関し、詳しくは、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いたものに関する。

## 【0002】

【従来の技術】 一般に、バイオセンサでは、血液中の特定蛋白や抗原等の血液中成分、或いは尿中のグルコース、アスコルビン酸等の尿中成分である測定対象基質を、これら基質に対する識別機能を有し当該基質と生物化学的反応を起こす生体物質が用いられている。そして、この生物化学的反応の進行に伴う種々の物理化学的な変位量を物理化学デバイスにより検出し、測定対象基質の特定やその濃度等が検出される。例えば、生物化学的反応により消費或いは生成する電極活性物質の電極反

応を介して基質濃度を検出するものや、生物化学的反応の進行に伴って起きるエンタルピー変化をサーミスタで検出して基質濃度を検出するものなどがあり、これらのバイオセンサは早くから実用化されている。

【0003】 その一方で、近年では、生物化学的反応の進行に伴う誘電率の変化に着目し、光学的なデバイスを用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサが提案されている（特開平 1-138443，特許出願公表平 4-501462）。このバイオセンサでは、光学系として、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、この光透過媒体と金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系が用いられている。その測定原理は、次の通りである。

【0004】 エバネッセント波結合を形成する光学系の光透過媒体、例えばプリズムに p 偏光を全反射条件を満たした種々の入射角で光反射面に照射すると、入射角がある値のときに特異な現象が起きる。即ち、p 偏光が光反射面に照射されると、金属薄膜のプリズム側膜面には入射角  $\theta$  を変数とする波数のエバネッセント波が生じる。そして、金属は固体プラズマと見なすことができるので、金属薄膜の反プリズム側膜面（以下、薄膜外表面という）には、量子論的な電荷密度の波としての表面プラズモン波が光のトンネル効果により生じる。この表面プラズモン波は、薄膜外表面を境界面として金属薄膜と接触する媒質との間の波動として生じる。

【0005】 そして、入射角  $\theta$  がある値のときには、このエバネッセント波と表面プラズモン波とがその波数が一致して共鳴する表面プラズモン共鳴現象が起き、光のエネルギーが表面プラズモン波の励起エネルギーに使われる。この際、エネルギー的には、光反射面に入射した光のエネルギーは表面プラズモン波の励起に使われたエネルギーと反射面からの反射光のエネルギーの和に等しいという関係がある。このため、反射角とエネルギー（光量）の変化の様子を例えばマルチチャンネル式の受光機器を用いて測定して、表面プラズモン共鳴現象の有無、延いては当該現象が起きた時の入射角を求めることができる。

【0006】 その一方、表面プラズモン共鳴現象が起きる際の入射角と媒質の屈折率とは相関関係にあり、この屈折率は、マクスウェルの方程式から媒質の誘電率で規定でき、生体物質による生物化学的反応の進行と誘電率とは相関関係にある。よって、反射光の光量が急激に減少したときの反射角からその時の入射角が決まり、上記の各相関関係から生体物質による生物化学的反応の進行の程度、即ち基質濃度が算出される。

【0007】 ところで、このようなバイオセンサにあつては、金属薄膜の薄膜外表面のごく近傍、詳しくはトンネル効果を起こすエバネッセント領域（約 100 nm）において基質と生体物質との生物化学的反応が起こる必要がある。このため、特許出願公表平 4-501605

に提案されているように、生体物質を固定した層いわゆるリガンド層を金属薄膜の上記膜面に固定化することが一般に行なわれている。

【0008】このように、エバネッセント波結合を形成する光学系を用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサは、被測定溶液の着色程度や不透明さなどの影響を受けない、或いは金属薄膜の薄膜外表面に基質と生物化学的反応を起こす生体物質を固着しておくだけでよい等の利点を有するので、急速に普及しつつある。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】上記したバイオセンサにあっては、金属薄膜の薄膜外表面近傍の誘電率の変化検知をその測定原理としている。よって、リガンド層への低分子量分子の基質の吸着や当該層への基質吸着が少量の場合には、誘電率変化が少ないため測定感度が低下する。

【0010】測定感度の向上を図るための一つの方策としては、反射光強度（受光光量）－反射角曲線の角度分解能を高めることが考えられる。この角度分解能は、マルチチャンネル受光機器を構成する各受光素子の大きさとその間隔とが一定であれば、プリズムから当該受光機器の離間距離で規定される。そして、受光機器がプリズムから離れればその受光領域が広がって受光素子の並びに沿った受光光量の分布を拡散できるため、反射角の角度分解能を高めることができる。例えば、約  $20\mu\text{m}$  の大きさの受光素子をできるだけ近接して配置したマルチチャンネル受光機器では、プリズムから  $20\text{cm}$  離れた場合の各受光素子の分解能は  $0.1\text{m度}$  に相当する。ところが、受光機器をプリズムから  $40\text{cm}$  離すと、その分解能は  $0.05\text{m度}$  となり約 2 倍の分解能となる。

【0011】このように受光機器をプリズムから離せば容易に角度分解能を高めて測定感度を向上させることができるが、受光機器を離間させる都合上、センサが大型化する。その反面、センサを小型化すれば、受光機器がプリズムに近づくので測定感度の向上が図れない。なお、受光素子を小さくすれば受光機器を離間させなくても角度分解能を高めることができたセンサの小型化を図ることができるが、受光素子の微細化にも物理的限界がある都合上、小型化と分解能の向上は制限される。

【0012】本発明は、上記問題点を解決するためになされ、センサの小型化と測定感度の向上との両立を図ることを目的とする。

【0013】

【課題を解決するための手段】かかる目的を達成するために請求項 1 記載のバイオセンサの採用した手段は、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いて、前記金属薄膜に接触した被測定溶液

中の測定対象基質を測定するバイオセンサであって、前記光学系は、光源からの光を前記光透過媒体を透過させて前記光反射面に集光して照射する光照射手段と、前記光反射面で反射し前記光透過媒体から外部に出射する反射光を受光し、該反射光の光量を検出する受光手段と、該受光手段と前記光透過媒体との間に介在し、前記光透過媒体から外部に出射する反射光の進行経路を前記受光手段の受光領域が拡張する側に変更し、前記受光手段に該反射光を導く反射光導光手段とを備えることをその要旨とする。

【0014】請求項 2 記載のバイオセンサでは、前記反射光導光手段を、凹レンズを有するものとした。

【0015】請求項 3 記載のバイオセンサでは、前記反射光導光手段を、反射鏡を有するものとした。

【0016】請求項 4 記載のバイオセンサでは、前記反射鏡を、凸面鏡とした。

【0017】請求項 5 記載のバイオセンサでは、前記反射鏡を、凹面鏡とした。

【0018】請求項 6 記載のバイオセンサでは、前記反射光導光手段を、凸レンズを有するものとし、該凸レンズを、前記受光手段よりレンズ側に焦点を結び、前記受光手段に拡大した像を結像するように配置した。

【0019】

【作用】上記構成を有する請求項 1 記載のバイオセンサでは、光源からの光が光透過媒体に入射して光反射面で全反射し、光透過媒体から出射するまでの間における光の挙動は従来と同じである。つまり、照射手段により光源から光反射面に集光して照射された光は、光透過媒体の光反射面に到達し当該光反射面で全反射する。そして、特定の入射角で入射した入射光については、金属薄膜の光透過媒体側膜面のエバネッセント波と金属薄膜の露出面における表面プラズモン波とがその波数が一致して共鳴する表面プラズモン共鳴現象を引き起こす。この表面プラズモン共鳴現象が起きると、光のエネルギーは表面プラズモン波の励起エネルギーに使われるので、光反射面から反射光のエネルギーは減少する。この場合、金属薄膜の露出面が測定対象基質の被測定溶液にリガンド層を介して接触すると、この基質と生体物質との生物化学的反応が進行して被測定溶液の誘電率、延いては屈折率が変化するので、上記入射角  $\theta$  は被測定溶液における基質濃度が反映したものとなる。

【0020】光反射面には集光により種々の入射角の光が一度に入射して反射するので、光反射面からはそれぞれの入射角に対応する種々の反射角で全反射した反射光が光透過媒体から一度に出射する。この際、上記入射角  $\theta$  に対応する反射角の反射光のみは、エネルギーが損失した光量の低い光として光透過媒体から出射し、 $\theta$  以外の角度の入射角に対応する反射角の反射光は、エネルギー損失のない高い光量の光として出射する。

【0021】そして、請求項 1 記載のバイオセンサで

は、光透過媒体から出射した反射光は、受光手段と光透過媒体との間に介在する反射光導光手段により、その進行経路を受光手段の受光領域が拡張する側に変更されて、受光手段に導かれる。このため、受光手段では、光透過媒体から離れなくてもその受光領域が拡張するので、受光光量の分布が拡散し角度分解能が高まる。そして、高い角度分解能の受光手段で入射角ごとの光反射面からの反射光を受光してその光量を検出する。よって、入射角とその光量との相関が感度良くとれ、反射光の光量が最低レベルのときの入射角 $\theta$ を高い精度で求めることができる。この結果、この入射角 $\theta$ と、この入射角と媒質の屈折率との相関関係、媒質の屈折率と誘電率との関係、生体物質による生物化学的反應の進行と誘電率との相関関係等から、基質濃度の算出が可能となる。

【0022】請求項2記載のバイオセンサでは、光透過媒体から出射した反射光の進行経路変更と受光手段への導光を凹レンズにて行なって、受光手段における受光領域の拡張と受光光量の分布拡散を図る。

【0023】請求項3記載のバイオセンサでは、光透過媒体から出射した反射光を反射鏡で反射してその進行経路を変更し、光路長を反射鏡での反射を経て確保する。よって、反射光を反射させる分だけ受光手段と光透過媒体との間の直線距離を長くする必要がない。そして、光路長の確保により、受光手段における受光領域の拡張と受光光量の分布拡散を図る。

【0024】請求項4記載のバイオセンサでは、凸面鏡により反射光を反射させて、進行経路の変更を通した光路長の確保と、受光手段の受光領域が拡張する側への反射光の進行経路の変更とを行なう。これにより、受光手段における受光領域の拡張と受光光量の分布拡散を図る。

【0025】請求項5記載のバイオセンサでは、凹面鏡により反射光を反射させて、進行経路の変更を通した光路長の確保と、受光手段の受光領域が拡張する側への反射光の進行経路の変更とを行なう。これにより、受光手段における受光領域の拡張と受光光量の分布拡散を図る。

【0026】請求項6記載のバイオセンサでは、光透過媒体から出射した反射光は、凸レンズを通過すると、その進行経路を変更して当該レンズの焦点を通り、受光手段に導かれる。この凸レンズは、受光手段よりレンズ側に焦点を結んで受光手段に拡大した像を結像するので、反射光は、焦点を経て受光手段に導かれる際に、受光手段における受光領域が拡張する側に拡散して受光手段に到達する。このため、受光手段では、受光光量の分布が拡散する。

【0027】

【実施例】次に、本発明に係るバイオセンサの好適な実施例について、図面に基づき説明する。図1は第1実施例のバイオセンサ10の概略側面図である。

【0028】図示するように、バイオセンサ10は、プリズム12を備え、このプリズム12の上面には、マッチングオイル14を介在させてサンプルプレート16が載置されている。サンプルプレート16は、プリズム12と同質の光透過性材料から形成されており、その屈折率は、プリズム12と同一である。また、マッチングオイル14は、その屈折率がプリズム12やサンプルプレート16と同程度のオイルであり、プリズム12とマッチングオイル14との間の屈折率の整合を取るよう機能する。よって、当該機能を果たし得るものであれば、マッチングオイル14に替えて、ゲル、疎水性高分子等を用いることもできる。

【0029】サンプルプレート16の上面には、金の薄膜(Au薄膜)18が50nmの膜厚で蒸着形成されており、サンプルプレート16上面は、このAu薄膜18の蒸着範囲に亘って幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面の光反射面20となる。そして、サンプルプレート16とこのAu薄膜18で、光反射面20においてエバネッセント波結合が形成されている。更に、このAu薄膜18の露出膜面(以下、単に表面という)には、測定対象基質に対する識別機能を有し該基質と生物化学的反應を起こす生体物質を固定化したリガンド層22が形成されている。なお、このリガンド層22は、紙面の手前側と奥側とで2分割されており、手前側のリガンド層22は活性のある生体物質を固定化したリガンド層とされ、奥側他方のリガンド層22は失活した生体物質を固定化したリガンド層とされている。つまり、基質測定用センサ部としては手前側のリガンド層22が用いられ、その補正用センサ部には奥側のリガンド層22が用いられる。この場合、生体物質の失活は、強酸や強アルカリにより、或いは紫外線等の電子線照射や超音波処理、70℃程度での加熱処理等の失活処理によりなされる。

【0030】この他、バイオセンサ10は、LED(発光ダイオード)等の単一波長の光をライン状に発する図示しない光源を備え、この光源からプリズム12に向けて光を照射する。光源とプリズム12の間には、プリズム12の手前において集光レンズ24が、更に光源と集光レンズ24の間には図示しないp偏光板が配置されている。そして、集光レンズ24は、当該レンズを通過した光が光反射面20にライン状に集光するようその位置が調整されている。従って、光源から照射された光は、p偏光された後に集光レンズ24に到り、その後は、p偏光としてプリズム12を透過し光反射面20にライン状に集光される。よって、この光反射面20には、p偏光が、集光レンズ24の焦点距離Fや開口長D、集光レンズ24の光軸の角度等で定まる所定範囲の入射角( $\theta_1 \sim \theta_2$ )で到達する。

【0031】また、光反射面20で全反射した反射光がプリズム12から出射する側には、受光した光量を検出

して電気信号に変換するCCD撮像素子26が、凹レンズ28を介在させて配置されている。CCD撮像素子26は、2048ビットの受光素子をライン状に配列してなるリニアイメージセンサである。従って、光反射面20で全反射した光(p偏光)は、プリズム12を通過して外部に出射し凹レンズ28に到り、この凹レンズ28により光の進行経路が図示するように変更されてCCD撮像素子26に導かれる。そして、このCCD撮像素子26により、その光量が検出される。光反射面20で反射した反射光は、光反射面20における入射光と同様、入射面内の振幅の波動であり、CCD撮像素子26では、反射角ごとの光量、即ち上記範囲の入射角( $\theta_1 \sim \theta_2$ )ごとの光量がCCD撮像素子26の受光範囲の受光素子により検出される。

【0032】この場合、サンプルプレート16におけるAu薄膜18の表面では、被測定溶液の誘電率が生体物質の活性の有無により以下に説明するよう変化して変化後の値に安定し、この様子がそれぞれのCCD撮像素子26から検出される。

【0033】活性のある生体物質が固定されたりガンド層22の側では、この生体物質と測定対象基質との生物化学的反応が基質濃度で規定される程度だけ進行するので、被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率は、生物化学的反応の進行に伴い変化し基質濃度で規定される値になると安定する。この際の被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率の変化は、サンプルプレート16とAu薄膜18とで形成されるエバネッセント波結合により、表面プラズモン共鳴現象が起きた場合の反射光のエネルギーの現象として観察される。

【0034】つまり、光源から照射されたp偏光は、集光レンズ24により集光されて上記した範囲( $\theta_1 \sim \theta_2$ )の入射角で、エバネッセント波結合が形成された光反射面20に到る。このとき、上記した範囲のうちの角度( $\theta_{S1}$ )の入射角で入射したp偏光は、Au薄膜18の光反射面20側膜面のエバネッセント波とAu薄膜18の被測定溶液側の表面プラズモン波とを、その波数を一致させて共鳴させ表面プラズモン共鳴現象を引き起こす。この表面プラズモン共鳴現象が起きると、入射角が $\theta_{S1}$ の光のエネルギーは表面プラズモン波の励起エネルギーに使われて、光反射面20からの反射角が $\theta_{S1}$ の反射光のエネルギーは減少する。

【0035】このため、入射角( $\theta_1 \sim \theta_2$ )ごとの光反射面からの反射光を $\theta_1 \sim \theta_2$ の反射角で受光しているCCD撮像素子26における受光光量の様子は、図2に模式的に示すように、 $\theta_{S1}$ の反射光のエネルギー(光量)が最低となる(図2(A))。

【0036】一方、失活した生体物質が固定されたりガンド層22の側では、測定対象基質との生物化学的反応は進行しないので、被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率は初期の値のまま一定である。しかし、ある角度

( $\theta_{S0}$ )の入射角で入射したp偏光により表面プラズモン共鳴現象は起き、この場合のCCD撮像素子26における受光光量の様子は、 $\theta_{S0}$ の反射光のエネルギーが最低となる(図2(B))。

【0037】ところで、図2の模式図における横軸の入射角は、CCD撮像素子26における2048ビットの受光素子の並びに相当し、このような光量分布は、CCD撮像素子26に受光される受光領域が変化することでその様子が変わる。より具体的に説明すると、凹レンズ28が存在しない従来のバイオセンサでは、図1に二点鎖線で示すように、CCD撮像素子26の受光領域は図中SOLDで示されるのに対して、本実施例の場合の受光領域はSNEWとなる。つまり、バイオセンサ10では、凹レンズ28により光の進行経路が変更されてCCD撮像素子26への導光が行なわれ、CCD撮像素子26の受光領域が拡張する。

【0038】そして、この受光領域におけるCCD撮像素子26の各受光素子での検出結果が上記の光量分布をなす。従って、受光領域が狭ければ少ない数の受光素子でしか光量分布を得られないのに対して、受光領域が拡張すれば多くの数の受光素子で光量分布を得られる。このため、受光領域が拡張した本実施例のバイオセンサ10によれば、CCD撮像素子26の角度分解能を高めることができる。その一方、凹レンズ28が存在しない従来のバイオセンサで本実施例のバイオセンサ10と同一の受光領域を得るためには、図1に示すようにCCD撮像素子26をプリズム12から離間させなければならないのに対し、バイオセンサ10ではその必要がない。この結果、第1実施例のバイオセンサ10によれば、センサの小型化と測定感度の向上とを図ることができる。

【0039】ここで、上記した本実施例のバイオセンサ10と凹レンズ28が存在しない従来のバイオセンサとの対比試験について説明する。なお、これら両センサにおけるCCD撮像素子26は、2048ビットの受光素子を有する日本電気社製のリニアイメージセンサ(型番:  $\mu PD35H73$ )である。また、両センサを対比試験に供するに当たっては、その測定対象基質を人血清アルブミンとし、両センサのリガンド層22には活性のある生体物質(抗体)として人血清アルブミン抗体を固定した。

【0040】まず、バイオセンサ10のリガンド層22に純水を導入した場合の反射光強度(光量)を測定した。次いで、このリガンド層22に濃度が $50 \mu g/ml$ の人血清アルブミン水溶液を導入して、人血清アルブミンとリガンド層22の生体物質とを5分間接触させた場合の反射光強度(光量)を測定した。そして、それぞれについて、反射光強度と反射角の相関関係とを得た。その結果を図3(a)に示す。なお、図における横軸は反射角に相当する各受光素子の位置を示す番号である。

【0041】次に、凹レンズ28が存在しない従来のバ



イオセンサで、上記と同様に、純水および人血清アルブミン水溶液 ( $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) についての反射光強度 (光量) を測定し、反射光強度と反射角の相関関係を求めた。その結果を図3(b)に示す。

【0042】この図3から判るように、実施例のバイオセンサ10では、最低の反射光強度となる受光素子の番号が純水と所定濃度の人血清アルブミン水溶液とで155移動しているのに対して、従来のバイオセンサでは46であった。従って、実施例のバイオセンサ10によれば、凹レンズ28による光の進行経路の変更並びに受光領域の拡張を通して、反射光強度変化を大きく発現させることができる。この結果、実施例のバイオセンサ10によれば、僅かな測定対象基質濃度の変化を大きな反射光強度変化として捕らえることができ、感度向上を図ることができるといえる。

【0043】次に、他の実施例について説明する。なお、以下の各実施例のバイオセンサでは、上記した第1実施例のバイオセンサ10とプリズム12、サンプルプレート16、CCD撮像素子26等の主要な構成は同一であり、以下の点でその構成が相違する。なお、以下の各実施例の説明に当たっては、説明の重複を避ける意味で、第1実施例と同一の部材については同一の符号を用いその説明を省略することとする。

【0044】第2実施例のバイオセンサ30では、図4に示すように、バイオセンサ10における凹レンズ28に替わり、凸レンズ32を有する。この凸レンズ32は、図示するように、CCD撮像素子26より当該レンズに近い位置に焦点fを結び、CCD撮像素子26に拡大した像を結像するよう配置されている。従って、第2実施例のバイオセンサ30によっても、凸レンズ32による焦点fを経た光の進行経路の変更並びに受光領域の拡張を通して、センサの小型化と測定感度の向上とを図ることができる。

【0045】第3実施例のバイオセンサ40は、図5に示すように、プリズム12の上面に直接Au薄膜18を形成して備え、このプリズム12上面を光反射面20とする。また、プリズム12上面の光反射面20に光源34から光を集光して照射するに当たっては、光源34とプリズム12との間に凸レンズ44、46からなる組み合わせレンズを用いる。なお、バイオセンサ10と同様に、プリズム12上面にはマッチングオイル14を介在させてサンプルプレート16を載置するよう構成することもできる。

【0046】そして、このバイオセンサ40では、バイオセンサ10における凹レンズ28に替わり、凹面鏡48を有する。この凹面鏡48は、図示するように、プリズム12から出射した反射光をその凹面鏡面で反射させて反射光の進行経路を変更し、CCD撮像素子26の受光領域を拡張する。このため、第3実施例のバイオセンサ40によっても、凹面鏡48による光の進行経路の変

更並びに受光領域の拡張を通して、センサの小型化と測定感度の向上とを図ることができる。

【0047】第4実施例のバイオセンサ50は、図6に示すように、上記のバイオセンサ40における凹面鏡48に替わり、凸面鏡52を有する。この凸面鏡52は、図示するように、プリズム12から出射した反射光をその凸面鏡面で反射させて反射光の進行経路を変更し、CCD撮像素子26の受光領域を拡張する。このため、第4実施例のバイオセンサ50によっても、凹面鏡48による光の進行経路の変更並びに受光領域の拡張を通して、センサの小型化と測定感度の向上とを図ることができる。

【0048】以上本発明のいくつかの実施例について説明したが、本発明はこの様な実施例になら限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲において種々なる態様で実施し得ることは勿論である。

【0049】例えば、上記した第3、第4実施例におけるバイオセンサにおける凹面鏡48や凸面鏡52に替わり、平面反射鏡を用いることもできる。平面反射鏡とすれば、プリズム12から出射した反射光をこの平面反射鏡で反射してその進行経路を変更し、センサにおける光路長を確保することができる。よって、その分だけCCD撮像素子26とプリズム12との間の直線距離を長くする必要がない。また、光路長の確保により、CCD撮像素子26とプリズム12とを余り離さなくてもサンプルプレート16における受光領域を拡張できる。この場合、2枚以上の平面反射鏡を組み合わせることで光路長を確保すれば、CCD撮像素子26をプリズム12から余り離さなくても済む。

#### 【0050】

【発明の効果】以上詳述したように請求項1ないし請求項6に記載した本発明のバイオセンサでは、光反射面で反射して光透過媒体から出射した反射光を、その進行方向を受光手段の受光領域が拡張する側に変更して、受光手段に導く。このため、出射した反射光の受光領域の拡張を通じた角度分解能の向上を、受光手段の光透過媒体からの離間を行なうことなく実現する。この結果、請求項1ないし請求項6に記載した本発明のバイオセンサによれば、センサの小型化と測定感度の向上とを両立することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】第1実施例のバイオセンサ10の概略側面図。

【図2】バイオセンサ10におけるCCD撮像素子26から得られる入射角とその光量との相関関係を示すグラフ。

【図3】実施例のバイオセンサ10と従来のバイオセンサとの対比試験の結果を説明するためのグラフ。

【図4】第2実施例のバイオセンサ30の概略側面図。

【図5】第3実施例のバイオセンサ40の概略側面図。

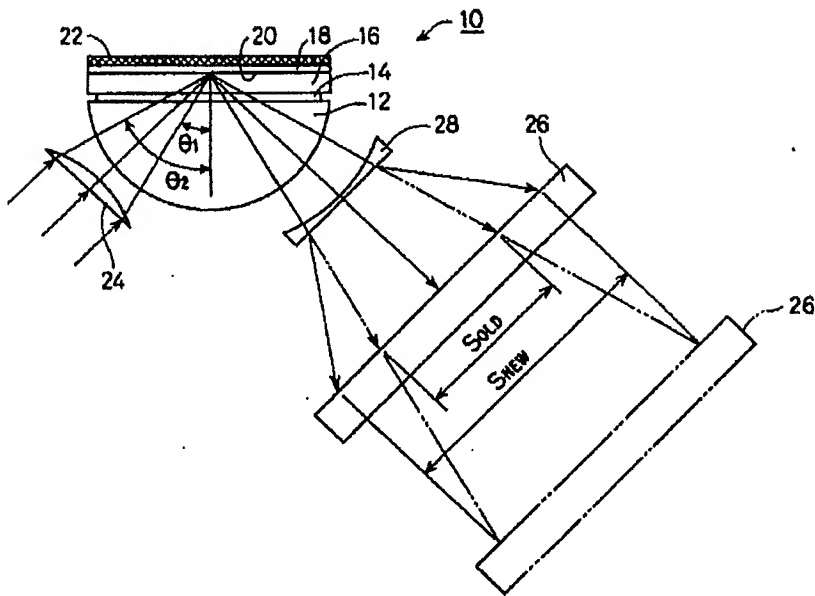
【図6】第4実施例のバイオセンサ50の概略側面図。

## 【符号の説明】

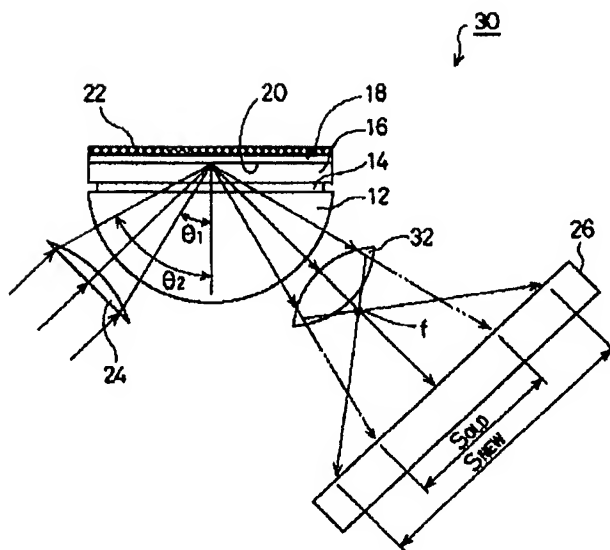
10, 30, 40…バイオセンサ  
 12…プリズム  
 14…マッチングオイル  
 16…サンプルプレート  
 18…Au 薄膜  
 20…光反射面  
 22…リガンド層

\* 24…集光レンズ  
 26…CCD撮像素子  
 28…凹レンズ  
 32…凸レンズ  
 34…光源  
 44, 46…凸レンズ  
 48…凹面鏡  
 \* 52…凸面鏡

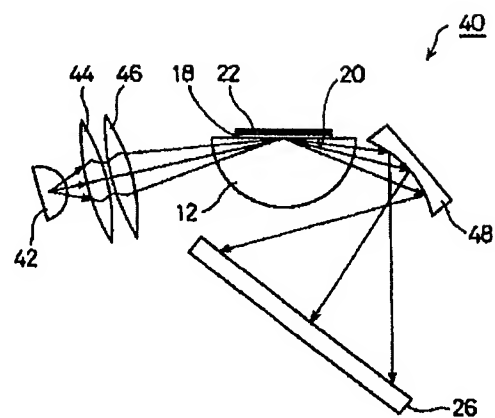
【図1】



【図4】

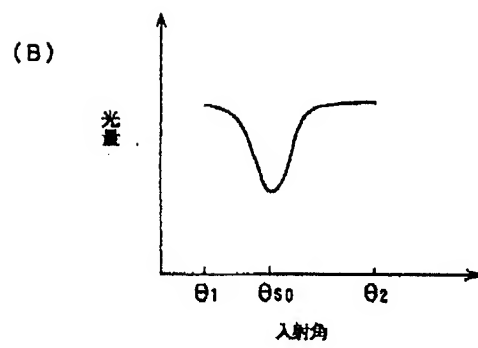
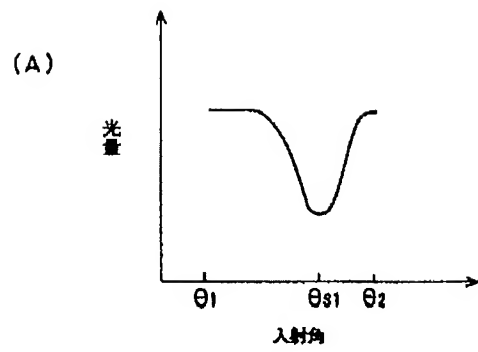


【図5】

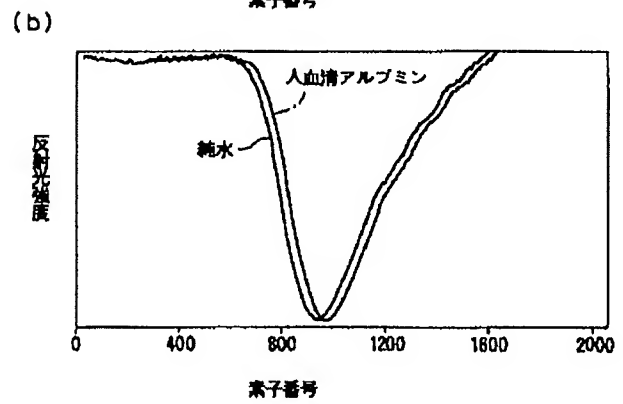
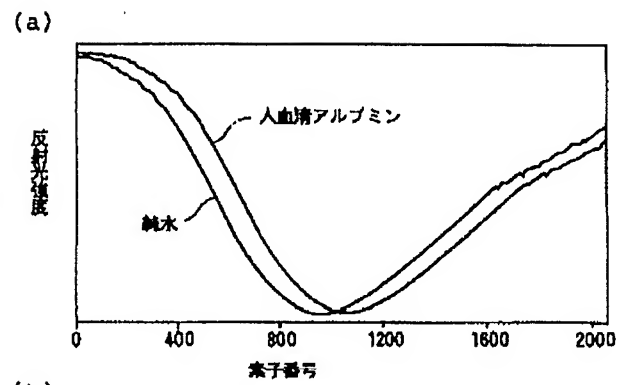




【図2】



【図3】



【図6】

